VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

ALCALOIDES DE *TABERNANTHE PUBESCENS*

T. MULAMBA, C. DELAUDE, L. LE MEN-OLIVIER* et J. LÉVY

Faculté de Pharmacie (E.R.A. du C.N.R.S. n° 319) 51, rue Cognacq-Jay 51096 Reims Cedex France

ABSTRACT.—The following 12 known alkaloids were isolated from the fruits (f), leaves (lv), trunk-barks (t) and root-bark (r-b) of *Tabernanthe pubescens:* coronaridine (f), voaphylline (lv), tetrahydroalstonine (lv), voaphylline hydroxy-indolenine (lv), 11-hydroxy tabersonine (lv), ibogamine (t), ibogaine (t, r-b), ibogaline (t), iboxygaine (t), voacangine (r-b), voacangine hydroxy-indolenine (r-b), and voacristine (r-b).

Four new alkaloids were also isolated. These were 3,6-oxido iboxygaine (t), 10-hydroxy coronaridine (lv), 10-hydroxy heyneanine (lv), 3,6-oxido ibogaine (r-b), whose structures were established through chemical correlations with the parent alkaloids.

Tabernanthe pubescens est un arbuste proche de *T. iboga*; c'est en se basant sur la pubescence des jeunes rameaux, des feuilles et du pédoncule ainsi que sur l'indumentation différente des sépales et pétales que M. Pichon créa en 1953 cette espèce (1). Les échantillons analysés sont les fruits, les feuilles, les écorces de tronc et les écorces de racine de *Tabernanthe pubescens* récoltés au Zaïre dans la région du Bas Zaïre par l'un de nous (C.D.)[1].

Les alcaloïdes totaux (A.T.) sont obtenus selon la méthode habituelle avec les rendements suivants: fruits 8 g/kg, feuilles 8 g/kg, écorces de tronc 21 g/kg, écorces de racine 56 g/kg.

Alcaloïdes des fruits.—La chromatographie sur couche mince (c.c.m.) montre la présence d'au moins six alcaloïdes dont un majoritaire, isolé par chromatographie sur colonne de silice la (−) coronaridine (19% des A.T.) identifiée par comparaison (c.c.m., uv, $[\alpha]_D$, ir, sm, rmn, pf) avec un témoin. La trop faible quantité de fruits en notre possession ne nous a pas permis d'isoler les autres alcaloïdes présents.

Alcaloïdes des feuilles.—La c.c.m. montre la présence d'au moins huit alcaloïdes. Le fractionnement sur colonne de silice, suivi éventuellement d'une purification par chromatographie sur couche épaisse de silice permet d'isoler six alcaloïdes F_1 à F_6, classés par ordre de polarité croissante, parmi lesquels deux sont nouveaux F_3 et F_4.

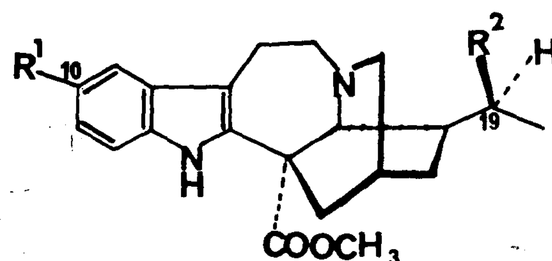
Les alcaloïdes F_1, F_2, F_5, F_6 sont identifiés respectivement à la voaphylline, la tétrahydroalstonine, l'hydroxyindolénine de la voaphylline, et l'hydroxy-11 tabersonine, par comparaison (c.c.m., $[\alpha]_D$, uv, ir, sm, et rmn) avec des échantillons authentiques (F_1, F_2 et F_5), ou par comparaison avec les données publiées (F_6) (2).

Alcaloïde F_3: hydroxy-10 coronaridine (1)[2]

L'alcaloïde F_3 de formule brute $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (sm, $M^{+\cdot}=354$) a des caractéristiques spectrales proches de celles de la coronaridine **2** et de la voacangine **3** et compatibles par ailleurs avec la présence d'un groupement hydroxyle en 10 sur le noyau aromatique:

[1]Le matériel examiné est authentifié par les herbiers HB 35 31 et HB 34 37 déposés au Jardin Botanique National de Bruxelles par H. Breyne.

[2]En cours de publication, la présence de l'hydroxy-10 coronaridine dans *Ervatamia heyneana* a été signalée. (8)



		R_1	R_2
1	hydroxy-10 coronaridine = F_3	OH	H
2	coronaridine	H	H
3	voacangine = R_1	OCH_3	H
4	hydroxy-10 heynéanine = F_4	OH	OH
5	heynéanine	H	OH

Le spectre uv, identique à celui de la voacangine λmax 225, 287, 302 (ép.), subit en milieu alcalin un net déplacement bathochrome de ce dernier maximum: λmax 225, 285, 330.

Sur le spectre ir, on observe une forte bande à 3380 cm^{-1} (OH).

Le spectre de masse se différencie de celui de la coronaridine par l'augmentation de 16 unités de masse de l'ion moléculaire, ainsi que par les ions correspondant à la partie aromatique: ***m/e*** 214→230, ***m/e*** 253→269.

Le spectre de rmn est identique à celui de la voacangine dans la région des protons aromatiques: 3 protons entre 6.75 et 7.1 ppm apparaissant comme un système ABX (J_{AB}=7Hz; J_{AX}=0; J_{BX}=2Hz).

La structure **1**, hydroxy-10 coronaridine, déduite de l'analyse spectrale, est confirmée par une hémisynthèse, conduite selon un procédé développé au laboratoire par M. Döé de Maindreville (3). La coronaridine **2** est, dans un premier temps, transformée en dihydro-2,7 coronaridine (CF_3CO_2H $CNBH_3Na$), qui est oxydée au moyen de nitrosodisulfonate de potassium (4) et le composé quinoïde obtenu est immédiatement réduit au moyen d'hydrosulfite de potassium pour fournir un composé identique en tous points (c.c.m., uv, ir, sm, rmn, $[\alpha]_D$) à l'alcaloïde F_3.

***Alcaloïde F₄: hydroxy-10 heynéanine* (4)**

Les caractéristiques spectrales de l'alcaloïde F_4, $M^{+\cdot}$ 370 (sm), $C_{21}H_{26}O_4N_2$ sont proches de celles de l'hydroxy-10 coronaridine **1** et de l'heynéanine **5** et laissent présager la présence de deux groupements hydroxyle, l'un sur le noyau aromatique et l'autre sur la chaîne éthyle.

En effet, le spectre uv, identique à celui de **1** λmax 225, 287, 303 (ép.) subit, en milieu alcalin, un déplacement bathochrome: λmax 225, 285, 330. Le spectre ir présente une forte bande à 3380 cm^{-1} (OH).

Le spectre de masse se différencie de celui de **1** par l'augmentation de 16 unités de masse de l'ion moléculaire, ainsi que par des ions correspondant à la partie "terpénique" (***m/e*** 122→138, ***m/e*** 136→152). Il se différencie également du spectre de masse de l'heynéanine par l'augmentation de 16 unités de masse des ions correspondant à la partie aromatique (***m/e*** 253→269, ***m/e*** 214→230).

Sur le spectre de rmn, identique à celui de **1** dans la région des protons aromatiques (3 protons entre 6.75 et 7.1 ppm, on observe, comme pour l'heynéanine **5**, un doublet de trois protons à 1.12 ppm: CH_3 (18) et un quadruplet élargi de 1 proton à 4.12 pp,: H (19).

La structure 4 d'une hydroxy-10 heynéanine est déduite de l'analyse spectrale et est confirmée par hémisynthèse à partir de l'heynéanine **5**, conduite comme précédemment *via* la dihydro-2,7 heynéanine. Le produit ainsi obtenu est en tous points identique (c.c.m., uv, ir, sm, $[\alpha]_D$) à l'alcaloïde F_4 (**4**).

Alcaloïdes des écorces de tronc.—Les alcaloïdes totaux (21 g/kg) sont chromatographiés sur colonne de silice. Les fractions obtenues sont purifiées par chromatographie sur couche épaisse de silice suivi de cristallisation. Cinq alcaloïdes sont isolés, T_1 à T_5, classés par ordre de polarité croissante. Un alcaloïde est nouveau, T_5.

Les alcaloïdes T_1, T_2, T_3 et T_4, sont identifiés respectivement à l'ibogamine, l'ibogaïne, l'ibogaline et l'iboxygaïne par comparaison (ccm, $[\alpha]_D$, uv, ir, sm, rmn) avec des échantillons authentiques.

Alcaloïde T_5: oxydo-3,6 iboxygaïne (**6**)

L'alcaloïde T_5 est nouveau. Sa structure est établie sur la base des caractéristiques spectrales et par corrélation chimique. Les spectres sont proches de ceux de l'iboxygaïne. Sur le spectre de masse, l'ion moléculaire à *m/e* 340 correspond à celui de l'iboxygaïne+14; la présence, de plus, d'un ion important à *m/e* 326 (M-14) rappelle la fragmentation des composés présentant un pont oxygène entre le carbone 3 et le carbone 6, comme c'est le cas pour l'églandine et l'oxydo-3,6 isovoacangine (5, 6). (Cette fragmentation particulière n'a toutefois pas recu d'interprétation jusqu'à présent).

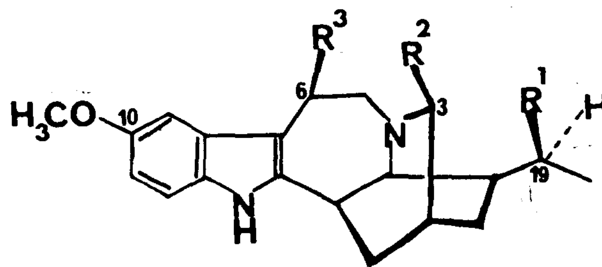
Cette hypothèse de structure est appuyée par la réduction de **6** au moyen de $NaBH_4$ qui conduit à un produit en tous points identique à l'iboxygaine (**7**).

Alcaloïdes des écorces de racines.—Suivant la technique habituelle, cinq alcaloïdes sont isolés R_1 à R_5 dont un nouveau, l'alcaloïde R_5.

Les alcaloïdes R_1, R_2, R_3 et R_4 sont identifiés respectivement à la voacangine, l'hydroxyindolénine de la voacangine, la voacristine (voacangarine), l'ibogaïne, par comparaison (ccm, $[\alpha]_D$, uv, ir, sm, rmn) avec des échantillons authentiques.

Alcaloïde R_5: oxydo-3,6 ibogaïne (**8**)

Les caractéristiques spectrales de **8** sont proches de celles de l'ibogaïne (**9**). Le spectre de masse présente un ion moléculaire à *m/e* 324, correspondant au pic moléculaire de l'ibogaïne augmenté de 14 unités de masse. Comme dans le spectre de masse de **6**, on observe un pic *m/e* 310 (M-14) suggérant la présence d'un pont oxygène entre le carbone 3 et le carbone 6. Afin de confirmer cette structure, l'oxydo-3,6 ibogaïne est préparée par action de I_2 en présence de HCO_3^- dans le THF sur l'ibogaïne (5) (**9**). Le produit obtenu s'avère en tous points identique à l'alcaloïde R_5.



	R_1	R_2	R_3	
6	OH	—— 0 ——		oxydo-3,6 iboxyganïe = T_5
7	OH	H	H	iboxygaine = T_4
8	H	—— 0 ——		oxydo-3,6 ibogaïne = R_5
9	H	H	H	ibogaïne = R_4

Des 16 alcaloïdes différents isolés des diverses parties de plante du *Tabernanthe pubescens*, 12 appartiennent au type "*Iboga*" et 3 au type "*Aspidosperma*." Seul, un alcaloïde de type "*Corynanthe*", la tétrahydroalstonine, est isolé en faible quantité. C'est, à notre connaissance, la première fois que la présence d'un alcaloïde de ce type est signalée dans le genre *Tabernanthe*.

Les alcaloïdes des feuilles du *Tabernanthe pubescens* se différencient nettement de ceux des feuilles de *T. iboga* (7), ce qui apporte une justification supplémentaire à la création de cette espèce par Pichon.

Nous remercions le Docteur Georges Massiot, qui a participé à l'interprétation de certains spectres. L'un de nous (T.M.) remercie le gouvernement zaïrois pour l'allocation d'une bourse d'études.

PARTIE EXPERIMENTALE[3]

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES

Extraction et isolement des A.T. des fruits.—13.4 g de poudre de fruits sont lixiviés par un litre d'éther de pétrole, après macération pendant 48 h. La solution éthérée est épuisée à l'acide sulfurique aqueux à 2%. La solution acide est alcalinisée par l'ammoniaque en présence de chloroforme, et extraite par celui-ci. La solution chloroformique lavée à l'eau, séchée et évaporée jusqu'à siccité fournit les A.T. (0.057 g).

Les marcs (11 g) sont humectés par 6 ml d'ammoniaque au demi et lixiviés par un litre d'acétate d'éthyle. Ce lixiviat est épuisé par l'acide sulfurique à 2%, les eaux acides sont alcalinisées par l'ammoniaque et extraites par le chloroforme. La solution après lavage, séchage et distillation sous vide fournit un résidu (0.049 g). Poids d'A.T. = 0.106 g, Rdt: 8.0 g/kg.

Une chromatographie sur colonne de silice (3.5 g) dans le benzéne (fractions de 4 ml) permet d'isoler des fractions 9–14, 11 mg de coronaridine. L'élution par le mélange benzéne-éther 90:10 permet d'isoler 14 mg de coronaridine. Aprés cristallisation dans le méthanol, 20 mg de (−)coronaridine sont obtenus, Rdt: 19% des A.T.

Extraction et isolement des A.T. des feuilles.—164 g de poudre de feuilles sont humectés par 106 ml d'ammoniaque au demi et lixiviés par deux litres d'acétate d'éthyle après macération pendant 48 h. Le lixiviat est extrait par l'eau sulfurique à 2%. La solution aqueuse alcalinisée par l'ammoniaque est extraite par le chloroforme. La solution chloroformique est lavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité. Elle abandonne un résidu d'A.T. (1.309 g) Rdt: 8.0 g/kg.

Une chromatographie sur colonne de silice (40 g) dans le chloroforme avec des fractions de 36 ml permet d'isoler, dans les fractions 11 à 22, 400 mg de voaphylline: F_1 (cristallisation MeOH, 300 mg). Dans les fractions 23–30, on obtient 120 mg de produits qui par chromatographie sur plaque de silice, donnent 12 mg de tétrahydroalstonine: F_2 et 60 mg de voaphylline: F_1.

Les fractions 34–39 (chloroforme-methanol 97:3) donnent 36 mg. Par purification sur plaque de silice, on obtient 21 mg du composé F_3. Les fractions 40–48 donnent 22 mg de F_3 (Rdt: 3%).

Les fractions 50–65 (chloroforme-methanol 95:5) donnent 427 mg de produits. La purification sur plaque de silice (avec comme éluant benzène-éther-methanol 60:40:10+une trace d' NH_4OH) permet d'isoler 27 mg du composé F_4; 65 mg d'hydroxyindolénine de la voaphylline: F_5 et 10 mg d'hydroxy-11 tabersonine: F_6.

Extraction et isolement des A.T. des écorces de tronc.—143.5 g de poudre d'écorce de tronc subissent le même traitement que les feuilles et fournissent 3.1 g d'A.T. Rdt: 21.0 g/kg.

Une chromatographie sur colonne de silice (1000 g) dans le chloroforme avec des fractions de 80 ml permet d'isoler: fractions 5–10: 37 mg d'ibogamine: T_1; fractions 11–26: 952 mg d'ibogaïne: T_2; fractions 27–32: 100 mg qui après séparation sur couche épaisse de silice donnent 70 mg d'ibogaïne: T_2 et 28 mg d'ibogaline: T_3; fractions 41–50: (chloroforme-methanol 97:3) 308 mg d'iboxygaïne: T_4; fractions 51–63 (chloroforme-methanol 95: 5) 300 mg d'oxydo-3,6 iboxygaïne: T_5.

Extraction et isolement des A.T. des écorces de racines.—52.5 g de poudre d'écorces de racines, après un traitement semblable, fournissent 2.96 g d'A.T. Rdt: 56 g/kg.

---

[3]Les points de fusion sont mesurés au microscope Reichert, et ne sont pas corrigés, les pouvoirs rotatoires à l'aide d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 241 dans le chloroforme.

Les spectres uv sont enregistrés en solution dans le méthanol ou l'éthanol à l'aide d'un spectrophotomètre LERES S28, les spectres I.R. sur un appareil Beckman Acculab 2 dans le chloroforme.

Les spectres de rmn sont enregistrés dans le deutérochloroforme avec le TMS comme référence interne sur un appareil Perkin Elmer R12B ou Bruker 60 MHz. Les spectres de masse sont obtenus sur un appareil Jeol D300.

Une chromatographie sur colonne de silice (100 g) dans le benzène avec des fractions de 90 ml, permet d'isoler: fractions 18–24: (benzène-éther 97: 3) 124 mg de voacangine: R_1; fractions 25–30: 308 mg purifies sur plaque de silice (benzine-ether-methanol 60:40:5) donnent 29 mg de voacangine: R_1, 30 mg de voacristine: R_2, 59 mg d'hydroxyindolénine de voacangine: R_3; fractions 31–34: (benzène-éther 90:10) donnent 1.101 g d'ibogaine: R_4; fractions 55–74 (benzène-éther 75:15) donnent 375 mg de produits qui par chromatographie sur plaque (benzène-éther-methanol 60:40:10) donnent 300 mg d'ibogaine: R_4 et 31 mg d'oxydo-3,6 ibogaine: R_2.

DESCRIPTION DES ALCALOIDES NOUVEAUX F_3 F_4 T_5 R_5

F_3, *hydroxy-10 coronaridine* (1): amorphe, coloration violette au réactif cérique (9)
$[\alpha]_D = -33°$ (c=0.5 $CHCl_3$)
uv: λ max (MeOH) (log ϵ) 225 (4.341), 287 (4.021) et 302 (ép.), milieu neutre
λ max (MeOH) 225, 285, 330, (NaOH 1 M)
ir: ($CHCl_3$): 3380, 1730 cm^{-1}
sm: $M^{+\cdot}$ 354, principaux pics à *m/e* 339, 325, 269, 230, 136, 122.
rmn: 7.65 ppm (s) 1H échangé en milieu D_2O; 7.1 ppm (d) 1H J=7Hz; 6.9 ppm (d) 1H J=2Hz; 6.75 ppm (d,d) 1H J_1=7Hz, J_2=2Hz; 3.75 ppm (s) 3H; 0.90 ppm (t) 3H.

F_4, *hydroxy-10 heynéanine* (4): amorphe, coloration violette au réactif cérique (9)
$[\alpha]_D = -42°$ (c=0.4 $CHCl_3$)
uv: λ max (MeOH) (log ϵ) 225 (4.221), 287 (3.781), 303, milieu neutre
λ max (MeOH) 225, 285, 330, (NaOH 1 M)
ir: ($CHCl_3$): bande large 3380 cm^{-1}, 1728 cm^{-1}.
sm: $M^{+\cdot}$ 370, principaux pics à *m/e* 355, 341, 311, 269, 230, 170, 152, 138.
rmn: 7.1 ppm à 6.85 ppm, massif 3H; 4.12 ppm (q) 1H; 3.72 ppm (s) 3H; 1.12 ppm (d) 3H J=6Hz.

T_5, *oxydo-3,6 iboxygaine* (6): coloration marron clair au réactif cérique (9) pF 226° (MeOH)
$[\alpha]_D = -5.6°$ (c=0.53 $CHCl_3$)
uv: λ max (EtOH) (log ϵ) 228 (4.31), 287 (3.87), 297 (ép.)
ir: 3900 cm^{-1}, 1600 cm^{-1}
sm: $M^{+\cdot}$ 340, principaux pics à *m/e* 326, 325, 295, 225.
rmn: 7.5 ppm à 6.9 ppm (m) 3H; 4.2 ppm (q) 1H J=6.5Hz; 3.8 ppm (s) 3H OCH_3; 1.12 ppm (d) 3H J=6.5Hz.

R_5, *oxydo-3,6 ibogaine* (8): amorphe, coloration marron clair au réactif cérique (9)
$[\alpha]_D = -18.7°$ (c=0.309)
uv: λ max (MeOH) (log ϵ) 228 (4.21); 290 (3.71); 306 (ép.).
ir: ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1}, 1600 cm^{-1}.
sm: 324, principaux pics à *m/e* 310 (M-14), 309, 295.
rmn: 7.30 ppm à 6.75 ppm 3H; 3.85 ppm (s) 3H; 0.90 ppm (t) 3H.

HÉMISYNTHÈSE DE F_3: *hydroxy-10 coronaridine* (1)

1. *Préparation de la dihydro 2,7 coronaridine.*

Une solution de 200 mg de (−)coronaridine dans 5 ml d'acide trifluoroacétique, est additionnée par petites quantités de 200 mg de cyanoborohydrure de sodium. La réaction est maintenue 12 h à la température du laboratoire sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est noyé dans l'eau et alcalinisé par NH_4OH. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme, lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec. Le résidu pesant 202 mg est purifié par chromatographie sur plaque. Un produit, orangé au réactif cérique, est isolé (170 mg) 84%. uv λ max: 230, 246, 300; ir: 3410 cm^{-1}, 1730 cm^{-1}, 1610 cm^{-1}; sm: 340 ($M^{+\cdot}$), principaux pics à *m/e* 210, 173, 144, 131; rmn: 0.90 ppm t 3H, 3.71 ppm s 3H, 4 ppm d 1H, 7.3–6.6 ppm m 4H.

2. *hydroxy-10 coronaridine* (1)

A une solution de 120 mg de dihydrocoronaridine, dans 3 ml d'acétone, est ajoutée une solution de 300 mg de nitrosodisulfonate de potassium dans 8 ml d'AcOH 2% dans l'eau. La réaction est maintenue 48 h à la température du laboratoire sous agitation magnétique.

Du dithionite de potassium est ajouté jusqu'à décoloration de la solution. Le mélange est noyé dans l'eau, alcalinisé au carbonate de sodium et, extrait au chloroforme. Après traitement habituel, 116 mg de résidu donnent par chromatographie sur plaque préparative 30 mg de produit identique à F_3 (ccm, uv, ir, sm, rmn $[\alpha]_D$).

HÉMISYNTHÈSE DE F_4: *hydroxy-10 heynéanine* (4)

1. *Préparation de la dihydro 2,7 heynéanine*

97 mg de heynéanine (5) sont traités par un excés de cyanoborohydrure de sodium dans 4 ml d'acide trifluoroacétique dans les mêmes conditions que pour la coronaridine. Après traitement habituel, 104 mg de résidu sont obtenus. La purification par chromatographie sur plaque de silice, fournit un composé (50 mg, 51%) homogène en ccm, donnant une coloration rouge au réactif cérique.

uv: λ max (MeOH) 228, 246, 300; ir:3380 cm^{-1}, 1730 cm^{-1}, 1610 cm^{-1}.

2. *hydroxy-10-heynéanine* (F_4)

50 mg de dihydro 2,7 heynéanine dans 3 ml d'acétone sont traités par 150 mg de nitrosodisulfonate de potassium. Après traitement habituel, 35 mg de produits sont isolés et donnent après chromatographie sur plaque 5 mg de produit identifiue à F_4 (ccm, ir, uv, sm).

CORRÉLATION DE L'OXYDO 3,6 IBOXYGAINE T_5=6 AVEC L'IBOXIGAINE (T_4)=7.—A 25 mg de T_5 en solution dans 8 ml de methanol sont ajoutés 25 mg de $NaBH_4$. Le mélange est maintenu 20 h à température ambiante sous agitation magnétique. Après addition d'eau et traitement habituel, on obtient 20 mg de produit homogène en ccm et identifiè au composé T_4 (ccm, uv, sm, rmn, $[\alpha]_D$).

OXYDATION DE L'IBOGAINE (9) PAR I_2/HCO_3^-=OXYDO 3,6 IBOGAINE (R_5=8).—A un mélange, refroidi à 0°, de la solution de 100 mg d'ibogaïne dans 5 ml de THF et de 100 mg de bicarbonate de sodium dans 5 ml d'eau, est ajoutée en agitant une solution de 100 mg d'I_2 dans 5 ml de THF. Après deux heures d'agitation, 10 ml d'eau puis 10 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés. La phase organique décantée est lavée avec 20 ml d'eau et 20 ml d'une solution de thiosulfate à 10%, puis séchée et distillée sous vide. 104 mg de résidu, soumis à une purification sur plaque épaisse donnent 30 mg d'ibogaïne inchangée et 30 mg d'un produit identifié à R_5 (ccm, uv, ir, sm, $[\alpha]_D$).

Received 23 June 1980

LITERATURE CITED

1. M. Pichon, *Bull. Mus. Hist. Nat.*, Paris, 2 ème série, t XXV, 637 (1953).
2. C. Kan-Fan, B. C. Das, P. Potier, J. Le Men et P. Boiteau, *Ann. Pharm. Fr.*, **26**, 577 (1968).
3. M. Doé de Maindreville, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Reims, 1976.
4. H. J. Teuber et G. Staiger, *Chem. Ber.*, **89**, 489 (1956).
5. J. Le Men, P. Potier, L. Le Men-Olivier, J. M. Panas, B. Richard et C. Potron, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1369 (1974).
6. J. M. Panas, B. Richard, C. Potron, R. S. Razafindrambao, M.-M. Debray, L. Le Men-Olivier, J. Le Men, A. Husson et H. P. Husson, *Phytochemistry*, **14**, 1120 (1975).
7. F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem et R. Goutarel, *Tetrahedron*, **32**, 2539 (1976).
8. S. P. Gunasekera, G. A. Cordell et N. R. Farnsworth, *Phytochemistry*, **19**, 1213 (1980).
9. O. E. Schultz et D. Strauss, *Arzneimittel Forsch*, **5**, 342 (1955).